(9) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

[®] Offenlegungsschrift[®] DE 101 26 970 A 1

(5) Int. Cl.⁷: A 61 K 38/43



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(1) Aktenzeichen:(2) Anmeldetag:

101 26 970.6

1. 6. 2001

43 Offenlegungstag:

5. 12. 2002

① Anmelder:

Krüger GmbH & Co. KG, 51469 Bergisch Gladbach, DE

(4) Vertreter:

Gesthuysen von Rohr & Eggert, Patentanwälte, 50935 Köln

② Erfinder:

Schweren, Rolf H., 50171 Kerpen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- Phytasehaltige Zusammensetzung
- Beschrieben wird eine phytinsäurespaltende Zusammensetzung, insbesondere in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, eines Arzneimittels oder eines Nahrungsergänzungsmittels, sowie ihre Verwendung, insbesondere zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen, und/oder zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Phosphor, vorzugsweise in Form von Phosphaten.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine phytaschaltige Zusammensetzung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung eine mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz enthaltende Zusammensetzung und ihre Verwendung, insbesondere zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen wie Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen sowie Phosphor.

10002] Das Problem des Defizits essentieller Nahrungsmittelbestandteile, insbesondere Mikronutrienten und einiger Makronutrienten, in der Humanernährung wird angesichts der wachsenden Weltbevölkerung und der immer knapper werdenden Anbauflächen immer aktueller. Einer der effektivsten Wege der Bevölkerungsgesundung ist die 15 weitere Verwendung von Nahrungsmittelzusätzen. Diese neue Richtung der Ernährungshygiene und der prophylaktischen Medizin gewinnt immer nicht Aufmerksamkeit der Forscher weltweit.

[0003] Die Verwendung essentieller Nahrungsmittelzu- 20 sätze, beispielsweise in Form von Nahrungsergänzungsmitteln, ist als die Möglichkeit effektiver und schneller Problemlösung der Ernährungsoptimierung der Bevölkerung anzusehen. Die Entwicklung eines breiten Sortiments von Nahrungsergänzungszusätzen ist somit ein wichtiges und 25 zuverlässiges Mittel der Sieherung einer bilanzierten täglichen Ernährung und zur Verbesserung der Ernährungsstruktur der Bevölkerung.

[0004] Dennoch können Nahrungsergänzungsmittel in vielen Fällen nicht die optimale Wirkung entfallen, weil ihre 30 Wirksamkeit durch bestimmte Faktoren negativ beeinflußt wird.

[0005] Beispielsweise beschreiben Zittermann et al., "Beeinflussung des Calcium- und Knochenstoffwechsels durch exogene Faktoren" in Ernährungs-Umschau 47 (2000), Heft 12. Seiten 465 bis 471, die Beeinflussung des Calcium- und Knochenstoffwechsels durch exogene Faktoren wie beispielsweise Ernährungsfaktoren. Hierbei wird erwähnt, daß viele, insbesondere pflanzliche Produkte, die eine Vielzahl aus ernährungsphysiologischer Sicht wertvoller Bestandteile enthalten (z. B. Kleie- und Sojaprodukte), eine Reduktion der intestinal absorbierten Menge an Calcium bewirken, was auf den relativ hohen Gehalt an Phytinsäure in diesen Lebensmitteln zurückgeführt wird.

[0006] Das der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende 45 Problem besteht nunmehr in der Bereitstellung einer Zusammensetzung, welche die Bioverfügbarkeit essentieller Bioelemente, wie insbesondere von Mineralstoffen (Calcium, Magnesium, Zink, Eisen etc.) bzw. Phosphor, positiv beeinflußt.

[0007] Überraschenderweise wurde nun herausgefunden, daß eine Zusammensetzung, die mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Enzym, enthält, die Bioverfügbarkeit der zuvor genannten essentiellen Ernährungsbestandteile positiv beeinflussen bzw. erhöhen kann. 55 [0008] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Zusammensetzung, insbesondere in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, eines Arzneimittels oder eines Nahrungsergänzungsmittels, die mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Enzym, gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff, enthält.

[0009] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei dem phytinsäurespaltenden Reagenz um eine Phytase. Die Phytase kann 65 aus der Gruppe von 3-Phytase, 6-Phytase und deren Mischungen ausgewählt sein.

[0010] Phytasen sind Enzyme, welche die Phytinsäure

(myo-Inosithexaphosphat, Phytinsäure) spalten. Bei den Phytasen handelt es sich um Phosphatasen, welche die Phytinsäure in myo-Inosit und Orthophosphat spalten.

[0011] Je nach dem, an welchem Kohlenstoffatom der Orthophosphatrest von der Phytinsäure abgespalten wird, unterscheidet man zwischen der 3-Phytase und der 6-Phytase.
 [0012] Die 3-Phytase spaltet die Phytinsäure also gemäß der folgenden Reaktionsgleichung:

10002] Das Problem des Defizits essentieller Nahrungsmittelbestandteile, insbesondere Mikronutrienten und einimittelbestandteile, insbesondere Mikronutrienten und eini-

[0013]. Die 6-Phytase katalysiert dagegen die folgende Reaktion:

myo-Inosit-1,2,3,4,5,6-hexaphosphat + $II_2O \rightarrow myo$ -Inosit-1,2,3,4,5,-pentaphosphat + Orthophosphat.

Forscher weltweit.

[0003] Die Verwendung essentieller Nahrungsmittelzusätze, beispielsweise in Forni von Nahrungsergänzungsmitteln, ist als die Möglichkeit effektiver und schneller Pro
[0014] Die Phytasen selbst sind handelsübliche Produkte.

Beispielsweise können Sie bezogen werden von der Firma

FLUKA Chemie, einem Geschäftsbereich der SIGMA-AL
DRICH Corp.

[0015] Bei den erfindungsgemäß eingesetzten Phytasen kann es sich um mikrobiell gewonnene, z. B. sich von Aspergillus fieuum oder Aspergillus niger ableitende Phytasen oder aber um pflanzliche Phytasen, z. B. um aus Getreide, wie Weizen, gewonnene Phytasen, handeln.

[0016] Üblicherweise liegt die Phytase in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in lyophilisierter Form vor.

[0017] Wie zuvor erwähnt, kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung gegebenenfalls pharmazeutische Hilfsund/oder Trägerstoffe erhalten. Diese sind im allgemeinen aus üblicherweise verwendeten, inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen ausgewählt.

[0018] Beispiele für erfindungsgemäß geeignete Hilfsund/oder Trägerstoffe sind z.B. Zucker aller Art, vorzugsweise Lactose, Maltose oder Saccharose, und Wasser.

[0019] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in jeder beliebigen Applikationsform vorliegen, insbesondere in flüssiger oder fester Applikationsform. Bevorzugt sind Tabletten, Kapseln, Pillen, Pastillen, Dragées, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen.

[0020] Bevorzugt wird die erfindungsgeniäße Zusammensetzung enteral bzw. peroral appliziert.

[0021] Die Anmelderin hat überraschend herausgefunden, daß die vorzugsweise perorale Gabe eines phytinsäurespaltenden Reagenzes, vorzugsweise Phytase(n), insbesondere in Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, zu einer deutlich verbesserten Resorption essentieller Bioelemente, wie Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, im Intestinaltrakt führt.

[0022] Die Resorption essentieller Bioelemente, wie z. B. Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen im Intestinaltrakt ist ein sehr komplizierter Prozeß, der von vielen Einflußgrößen abhängig ist, insbesondere von der verbrauchten Menge an essentiellen Bioelementen, vom jeweiligen Bedarf des Organismus, der körperlichen Aktivität und dem Vorhandensein anderer Nährstoffe. Des weiteren kommt es beispielsweise auch auf den pH-Wert, auf das Verhältnis zwischen dem Bioelement und dem Phosphorgehalt in der Nahrung sowie auf den Fettsäure- und Vitamingehalt in derselben an. Beispielsweise ist bekannt, daß der Gehalt an Vitamin D'den Prozeß der Calciumresorption regelt.

[0023] Verschiedene Bevölkerungsschichten bekommen im Hinblick auf das Sortiment der in die tägliche Ration eingeschlossenen Lebensmittel sehr unterschiedliche Nahrung. Dabei spielen außer den wirtschaftlichen Faktoren auch die

Umwelt, das Kulturniveau, die Ernährungsgewohnheiten etc, eine wichtige Rolle. Beispielsweise erschwert ein hoher Verzehr von Getreideprodukten, insbesondere bei Vegetariern, die Verwertung von essentielle Bioelementen wie z. B. Calcium, da der größte Teil sich mit Phytinsäure fest zu einem Chelatkomplex verbindet, der im Magen/Darm-Trakt praktisch nicht verwertet werden kann. Offensichtlich ist dieser Chelatkomplex zu stabil, um vom Körper in eine resorptionsfähige Form überführt zu werden, die dann im Dünndarm - wo im allgemeinen die Nährstoffaufnahme 10 bzw. -resorption stattfindet - zur Verwertung gelangen könnte. Andererseits ist die Phytinsäure, insbesondere in Form ihrer Phytate, den Salzen der Phytinsäure, in Getreideprodukten wie Getreidesamen und -körnern weit verbreitet und nimmt daher einen bedeutenden Platz in der Ernährung 15 der Menschen ein.

[0024] Überraschenderweise hat nun die Anmelderin herausgefunden, daß die vorzugsweise enterale bzw. perorale Applikation von Phytase(n), insbesondere in Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, zu einer besseren Bio- 20 verfügbarkeit der zuvor genannten essentiellen Bioelemente führt, insbesondere wenn die Phytasen(n) bzw. die erfindungsgemäße Zusammensetzung vor, während und/oder nach der Nahrungsaufnahme verabreicht werden.

10025] Die vor, während und/oder nach der Aufnahme der 25 Nahrung zu verabreichende Menge an phytinsäurespaltendem Reagenz bzw. Phytase(n) kann in weiten Grenzen variieren und ist insbesondere abhängig von der Art und Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel, vom Körpergewicht der behandelten Person, vom individuellen Verhalten gegen- 30 über dem Wirkstoff, der Art und der Schwere der gegebenenfalls vorliegenden Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

[0026] Im allgemeinen verwendet man je Applikation, 35 insbesondere vor, während und/oder nach der Nahrungsaufnahme, das phytinsäurespaltende Reagenz, vorzugsweise Phytase(n), in Mengen von 0,1 µg bis 250 mg, insbesondere 1 μg bis 250 mg, vorzugsweise 10 μg bis 150 mg.

[0027] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungs- 40 form der vorliegenden Erfindung wird zusammen mit dem phytinsäurespaltenden Reagenz bzw. Phytase(n) mindestens ein Mineralstoff verabreicht, insbesondere ein essentielles Bioelement wie Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen. Gemäß dieser 45 Ausführungsform handelt es sich bei der Zusammensetzung um ein Kombinationspräparat aus phytinsäurespaltendem Reagenz bzw. Phytase(n) plus essentiellen Bioelementen (z. B. Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen), Außerdem kann es vorteilhaft sein, wenn die erfindungsgemäße 50 Zusammensetzung ein oder mehrere Vitamine enthält. Beispielsweise hat es sich als vorteilhaft erwiesen - wenn die erfindungsgemäße Zusammensetzung neben Phytase(n) auch Calcium enthält - der Zusammensetzung auch Vitamin D beizumischen, weil dieses Vitamin die Calciumresorpti- 55 onsfähigkeit positiv beeinflußt,

[0028] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium, Magnesium, Zink und/oder 60 Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen, und/oder zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Phosphor, vorzugsweise in Form von Phosphaten.

[0029] In diesem Zusammenhang kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung beispielsweise zur prophylaktischen und/oder kurativen Behandlung von Mangel an essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium-, Magnesium-, Zink- und/oder Eisenmangel, sowie damit zusammenhängenden Erkrankungen wie Osteoporose (Osteoporosis), Eisemmangelerkrankungen wie Anämien und dergleichen, eingesetzt werden.

[0030] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit. auch die Verwendung von Phytase(n), insbesondere 3-Phytase, 6-Phytase und deren Mischungen, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, Arzneimitteln und/ oder Nahrungsergänzungsmitteln, insbesondere zu den vorgenannten Zwecken.

[0031] Die Anmelderin hat überraschenderweise herausgefunden, daß die vorzugsweise perorale Gabe von Phytase(n), vorzugsweise in Form der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, insbesondere vor, während und/oder nach der Nahrungsaufnahme, zu einer deutlichen Erhöhung des Serumspiegels an Calcium, Magnesium, Zink und Eisen führt, d. h. die Resorptionsfähigkeit der zuvor genannten Elemente deutlich erhöht. Somit wird eine bessere Verwertung der aufgenommenen Nahrung, insbesondere im Falle pflanzlicher Nahrung, erreicht.

[0032] Die vorliegende Erfindung wird anhand des nachfolgenden Ausführungsbeispiels veranschaulicht und erläutert, welches die vorliegende Erfindung jedoch keinesfalls beschränken soll. Weitere Ausführungsformen, Ausgestaltungen, Abwandlungen und Variationen der vorliegenden Erfindung sind für den Fachmann beim Lesen der vorliegenden Anmeldung ohne weiteres erkennbar und realisierbar, ohne daß er hierbei den Rahmen der vorliegenden Erfindung verläßt.

Ausführungsbeispiel

[0033] Die Effektivität der Verwendung von Phytase als biologisch aktiver Nahrungsmittelzusatz in Form einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Calcium aus pflanzlichen Lebensmitteln und zur Normalisierung des Mineralstoffwechsels im Organismus wurde an Ratten untersucht.

[0034] Zur Untersuchung der Wirksamkeit einer phytasehaltigen erfindungsgemäßen Zusammensetzung wurden 95, 180 bis 220 g schwere weiße Ratten (weibliche Vistar-Ratten) untersucht. Hierzu wurde einem Teil der Tiere radioaktiv markiertes Calcium (45Ca) in Form von Calciumphytat (45Ca-Phytat) verabreicht.

[0035] Bei den Versuchen zur Erforschung des Einflusses zusätzlich eingeführter Phytate und Phytase wurde für die Tiere ein pflanzliches Mischfutter mit Haferflocken vorbereitet. Die Gruppe 1 diente als Kontrollgruppe und erhielt nur dieses Mischfutter. Der Ration der Gruppe 2 wurden zusätzlich radioaktiv markiertes Calciumphytat (45Ca-Phytat) und der Ration der Gruppe 3 außer radioaktiv markiertem Calciumphytat (45Ca-Phytat) zusätzlich 40 Einheiten Phytase in Form einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Tablettenform peroral zugesetzt.

[0036] Den Ratten wurde zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der Nahrungsaufnahme Blut entnommen, und das entnommene Blut wurde nach entsprechender Aufbereitung mit einem Flüssigkeits-Szintillationszählers analysiert, um die Erscheinungsdynamik von 45Ca im Blut zu ermitteln, das für die Forschungen der intestinalen 45Ca-Resorption

[0037] Die Ergebnisse zeigen, daß der Zusatz von Phytase in Form einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Form von Tabletten zu der verfütterten Ration eindeutig zur Erhöhung des Radioaktivitätspegels im Blut führt. Diescr Pegel bleibt innerhalb von 1 bis 3 Stunden des Versuchs 2 bis 3mal höher als die für ⁴⁵Ca-Phytat ohne Phytasegabe ermittelten Werte.

[0038] Des weiteren wurden auch Untersuchungen an den - Au niken ist enzum affekt. - Lahadden Con moeten in westen. In dem worten.

Organen getöteter Tiere durchgeführt. Die Radioaktivitätsuntersuchungen homogener Präparate zeigen bei den Ratten der Gruppe 3, welche die Ration mit dem Phytasezusatz bekamen, zweifellos höhere ⁴⁵Ca-Aufnahme auch in Skelettmuskeln, Leber und Nieren als bei den Raten, welche keine 5 phytasehaltige Zusammensetzung erhalten hatten.

[0039] Diese Untersuchungen belegen die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Caleium im Organismus durch Gabe von Phytase in Form einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Tablettenform. Mit anderen Worten kann mit 10 Hilfe von Phytase in Form einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung die Effektivität der Verwertung von Caleium deutlich erhöht werden. Die gegebenenfalls vorhandene endogene Phytase im Magen-Darmtrakt der Ratten ist dagegen nicht ausreichend bzw. wirksam genug.

Patentansprüche

- 1. Zusammensetzung, insbesondere in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, eines Arznei- 20 mittels oder eines Nahrungsergänzungsmittels, enthaltend mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Enzym, gegebenenfalls zusammen mit mindestens einem pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff.
- 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das phytinsäurespaltende Reagenz eine Phytase ist.
- Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Phytase ausgewählt ist aus der 30 Gruppe von 3-Phytase, 6-Phytase und deren Mischungen.
- 4. Zusammensetzung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Phytase mikrobiell gewonnen ist.
- 5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Phytase sich von Aspergillus ficuum oder Aspergillus niger ableitet.
- 6. Zusammensetzung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Phytase um 40 eine pflanzliche Phytase handelt, insbesondere um eine aus Getreide, wie Weizen, gewonnene Phytase.
- 7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5. dadurch gekennzeichnet, daß die Phytase in lyophilisierter Form vorliegt.
- 8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Hilfs- und/oder Trägerstoff aus üblichen, inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen ausgewählt ist, wie insbesondere Zucker 50 aller Art, vorzugsweise Lactose, Maltose oder Saccharose, und Wasser.
- 9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie in flüssiger oder fester Applikationsform, insbesondere in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Pastillen, Dragees, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, vorliegt.
- 10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur enteralen (peroralen) Applikation.
- 11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 60 bis 10, enthaltend mindestens ein phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Phytase(n), in Kombination mit mindestens einem Mineralstoff, insbesondere essentiellem Bioelement wie Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen.
- Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, enthaltend außerdem mindestens ein Vitamin.

- 13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12. dadurch gekennzeichnet, daß je Applikation, insbesondere vor, während und/oder nach der Nahrungsaufnahme, phytinsäurespaltendes Reagenz, vorzugsweise Phytase(n), in Mengen von 0,1 µg bis 250 mg, insbesondere 1 µg bis 200 mg, vorzugsweise 10 µg bis 150 mg, verabreicht werden.
- Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche l
 bis 14 zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen, insbesondere Caleium, Magnesium, Zink und/oder läsen, vorzugsweise jeweils in
 Form ihrer Ionen, und/oder zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Phosphor, vorzugsweise in Form von
 Phosphaten.
- 16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur prophylaktischen und/oder kurativen Behandlung von Mangel an essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium-, Magnesium-, Zink- und/oder Eisenmangel, sowie damit zusammenhängenden Erkrankungen wie Osteoporose (Osteoporosis), Eisenmangelerkrankungen wie Anämien und dergleichen. 17. Phytase(n), insbesondere 3-Phytase, 6-Phytase und deren Mischungen, zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, Arzneimitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln.
- 18. Phytasc(n) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 19. Phytasc(n) zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium, Magnesium, Zink und/oder Eisen, vorzugsweise jeweils in Form ihrer Ionen, und/oder zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Phosphor, vorzugsweise in Form von Phosphaten.
- 20. Phytasc(n) zur prophylaktischen und/oder kurativen Behandlung von Mangel an essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium-, Magnesium-, Zinkund/oder Eisenmangel, sowie damit zusammenhängenden Erkrankungen wie Osteoporose (Osteoporosis), Eisenmangelerkrankungen wie Anämien und dergleichen.
- 21. Phytasc(n) zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur prophylaktischen und/oder kurativen Behandlung von Mangel an essentiellen Bioelementen, insbesondere Calcium, Magnesium, Zink- und/oder Eisenmangel, sowie damit zusammenhängenden Erkrankungen wie Osteoporose (Osteoporosis), Eisenmangelerkrankungen wie Anämien und dergleichen.